



粘膜免疫機構の破綻と腸管粘膜傷害

著者	名倉 宏
雑誌名	東北医学雑誌
巻	114
号	1
ページ	19-21
発行年	2002-02
URL	http://hdl.handle.net/10097/51274

粘膜免疫機構の破綻と腸管粘膜傷害

Mucosal Immune System in the Intestinal Mucosa and Mucosal Injury by Its Disorder

名 倉 宏

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻 病理学講座 病理形態学分野

腸管粘膜は、粘膜免疫機構 (mucosal immune system) による、生体外の環境に対する高度なバリア機能を有している。すなわち腸管粘膜組織は、生体内外の環境を境界し、生体外の環境からのさまざまな微生物や抗原物質による生物学的侵襲から生体を防御している。さらにそれは同時に生体に必要な物質を積極的に吸収するとともに、生体内に入ってしまった有害な物質を積極的に排除し、またその中に含まれる抗原性を有する物質に対して生体が過剰に免疫反応を起こさないよう制御している。これに主要な役割を果たしているのが、本稿の主題である粘膜免疫機構による粘膜バリア機構である。しかし、粘膜免疫機構の制御異常により粘膜バリアが破綻すると、腸管粘膜に強い炎症反応が惹起され、その結果、粘膜免疫機構の破綻と消化吸収運動等の機能が障害される。さらに同時に全身性の炎症性炎症免疫反応異常が随伴する。それがクローン病 (Crohn's disease; CD) と潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) に代表される炎症性腸管障害 (inflammatory bowel disease; IBD) や食物アレルギーである。さらにこの粘膜免疫機構は情動ストレスにより影響を受けやすく、例えば、腸管の代表的な機能性疾患と考えられている過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS) と前述の IBD との関連が明らかにされつつある。

1. 腸管粘膜における粘膜免疫機構

腸管粘膜は、たえず莫大な量と種類の抗原物質に曝されているが、腸管粘膜には極めて巧みな生体防御を行う免疫機構が備わっている。それには、微生物やさまざまな抗原物質の生体内侵入を阻止する粘膜免疫機構と、これを突破して生体内に侵入してしまったこれらに対してそれを排除しようとする全身免疫機構 (systemic immune system) や炎症反応 (inflammatory response) による生体防御機能があげられる。しかし、後者はしばしば同時に腸管粘膜のみならず全

身性の重篤な生体傷害作用を引き起こし、さまざまな炎症性疾患やアレルギー、自己免疫疾患の病因や増悪因子となっている。

1) 粘膜免疫機構を担う組織細胞

腸管粘膜固有層ではリンパ装置の発育が極めてよく、その代表的なリンパ装置がパイエル板で、粘膜免疫機構の主要な誘導装置を構成している。パイエル板の腸管腔側は一層の円柱上皮細胞によって被覆されているが、その中に M 細胞という特殊に分化した細胞が介在し、腸管内の抗原を積極的に取り込み、その抗原情報をそれが覆うリンパ装置に伝達している。その抗原刺激を受け、T 細胞が活性化され、B 細胞の分化増殖が誘導される。未熟な B 細胞は抗原刺激により IgA B 細胞となって粘膜外に移動し、腸間膜リンパ節を経て胸管から全身の血液循環系に入って、再び腸管粘膜に帰還してくる。これが粘膜免疫機構のホーミング (homing) として知られている現象で、その粘膜固有層で IgA 形質細胞に最終分化し、次に述べるように二量体の IgA を産生分泌する (図 1)。この B 細胞の分化増殖反応は、同一抗原に対する免疫不応答を成立させる。IgG, IgE 型の抗体産生を抑制し、抗原特異的な経口免疫寛容 (oral tolerance) を誘導している。

2) 腸管粘膜の免疫グロブリン

腸管 1 m あたり 10^{10} 個以上の形質細胞があり、その 70~80% は腸管粘膜固有層にホーミングしてきた IgA B 細胞から分化したものである。これは全身の形質細胞の 70% 以上に相当する。さらに腸管分泌液中にも IgA を主とした免疫グロブリンが、回腸では血中の IgG に相当する濃度に含まれ、しかもその大部分は二量体の IgA に分泌成分 (secretory component; SC) が結合した分泌型 IgA (secretory IgA; S-IgA) である。これは、粘膜固有層の形質細胞で産生された J 鎖を保有する二量体 IgA が、腸管上皮細胞で作られ、その細胞膜上に発現している SC とそこで結合して S-

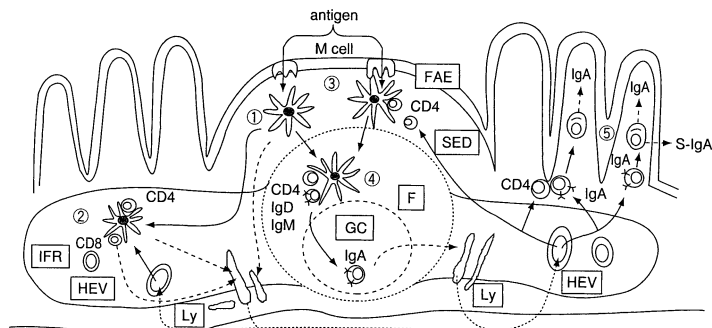


図1. パイエル板の構造と機能、免疫担当細胞の移動
パイエル板 M 細胞によって取り込まれた抗原は、その被覆上皮層下の樹状細胞で捕捉され ①、濾胞間や濾胞内の T 細胞に提示されるとともに ② ③ ④、B 細胞にも結合し、B 細胞のクラススイッチを促進させる ④。濾胞の IgAB 細胞はパイエル板を出て、再び傍濾胞域の HEV を経由して、粘膜固有層に帰還〔ホーミング〕し、IgA 形質細胞に分化成熟する ⑤。

IgA となって細胞質内に取り込まれ、細胞内を輸送され、粘膜表層の粘液層内に分泌されたものである。この S-IgA が粘液層で抗原物質の侵入を防御する免疫学的粘膜バリアを形成している (図 1)。

2. 粘膜免疫機構の破綻と粘膜炎症

粘膜免疫機構によって構築されている腸管粘膜組織の生体防御機構の破綻や未熟性が、UC や CD に代表される炎症性の粘膜障害である IBD の主要な病因であり、その病態に重大な影響を及ぼしている。近年、大腸の機能性疾患と考えられてきた IBS にもその生検組織の観察や患者の病歴から、IBD と病因病態で類似点を有する疾患が含まれていることが明らかとなって

いる。

1) 潰瘍性大腸炎と粘膜免疫反応障害

UC は、大腸粘膜における持続する慢性活動性炎症とそれに随伴した粘膜傷害と考えられている。その炎症部粘膜や潰瘍底では CD62E や CD54 等の細胞接着分子を過剰に発現した背の高い内皮細胞からなる細静脈様血管が增生し、多数の好中球やリンパ球の接着、間質への遊走が観察される。しかし、潰瘍部では粘膜指向性のリンパ球の接着を司る MAdCAM-1 の発現はなく、粘膜免疫反応を担当する T、B リンパ球の炎症局所への誘導が障害され、全身免疫担当のリンパ球や好中球の過剰な移入とそれによる炎症免疫反応の亢進や粘膜破壊が亢進するものと考えられる (図 2)。さらに UC 粘膜では異常な B 細胞反応が観察されている。

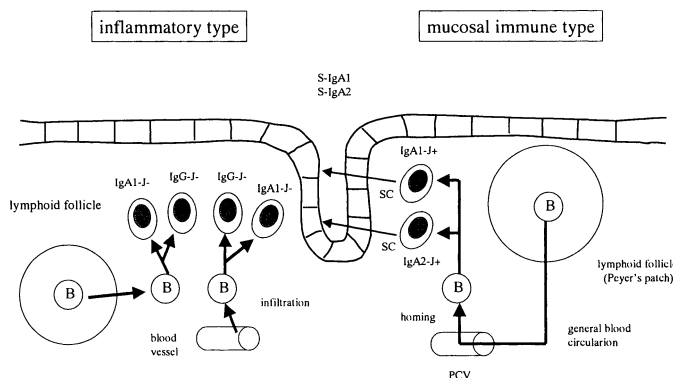


図2. 健常腸管粘膜 (mucosal immune type) では、図1のようにパイエル板で分化成熟した IgAB 細胞が粘膜固有層にホーミングして、IgA 形質細胞になる。そこで産生された二量体 IgA は、上皮の SC と結合して、粘液層内に S-IgA として分泌される。腸管の炎症巣 (inflammatory type) では、血管から動員された IgGB 細胞が IgG 形質細胞に分化し、IgG を産生する。炎症巣ではしばしばリンパ濾胞が形成され、IgGB 細胞の分化が行われる。非粘膜系の単量体 IgA も産生される。

胚中心を有さないリンパ球の集簇が潰瘍底や UC 粘膜では潰瘍周辺粘膜に多数出現しているが、これには CD19⁺CD20⁻ の未熟な B 細胞が高頻度に出現し、40% 以上の高い Ki67 標識率を有していて、B 細胞反応異常が UC の病因病態の首座であることが理解される。また IgG 形質細胞の増加が著しく IgA 形質細胞の増加はわずかである。

2) クローン病と過敏性腸症候群とマクロファージ活性化

CD は非乾酪性肉芽腫を特徴とする炎症性腸管障害である。健常粘膜では腸管腔と境界をなす被覆上皮細胞層に近い粘膜固有層に層状にマクロファージが分布するが、これらは class II MHC 抗原を弱く発現するものの、その抗原提示機能に必要な co-stimulatory molecule (CD80, 86) の発現はほとんどなく、もっぱら侵入してきた抗原物質を貪食して処理する“scavenger macrophage”である。しかし、CD の肉芽腫を構成する細胞は主としてこれらの抗原提示に必要な分子を発現する活性化したマクロファージ系細胞で、それらに高い増殖能を有している CD4 リンパ球が接着している。このことは肉芽腫近くで mixed lymphocyte reaction に類似した現象が起こっており、粘膜組織内である特定の抗原に対する反応性リンパ球の clonal expansion を示していると考えられている。また腸管のリンパ管内にも微小肉芽腫がしばしば観察されているが、これによって肉芽腫がリンパ管を介して粘膜タテ方向にも伝播することを意味し、CD 病変が腸管壁全層性に、また非連続的に形成される一因となっている。

IBS 患者の大腸粘膜では被覆上皮細胞下のマクロファージが減少し、腺底部に集簇し、微小肉芽腫様構造を形成している。事実 IBS は CD の高い危険因子であるという報告がある。また、腸管粘膜のマクロファージには視床下部から分泌される corticotropin-releasing factor (CRF) の受容体やそれと同じ神経ペプチドファミリーに属するウロコルチンの産生を共同研究者

の笹野らと証明している。すなわちストレスは CRF を介して腸管粘膜の炎症免疫に影響を及ぼしていることが想定される。

3. 結 語

腸管粘膜の炎症性障害の発症やその病態の進展に粘膜免疫機構の破綻が重要なかわりを有している。粘膜免疫機構によって司られている粘膜バリア機能は腸管粘膜が曝露されている病原微生物やアレルゲンの生体内への侵入することを阻止し、それらの中から生体に必要な栄養物質を選択し吸収させている。さらに生体内に侵入してしまった抗原に対して生体が過剰に反応して組織細胞が傷害されないように抑制し、また有害な抗原を除去して傷害された組織の修復を促進している。こうした粘膜免疫の機能を十分に活用した、炎症性疾患のみならずアレルギーや自己免疫疾患の治療や予防法の開発の夢があり、21 世紀の医学医療に多大な貢献をするものと考えている。

本稿の関連著作

- 1) 清野 宏, 石川博通, 名倉 宏 (2001) 粘膜免疫—腸は免疫の司令塔, 中山書店, 東京。
- 2) Nagura, H. and Ohtani, H. (1998) Mucosal Immune System and Mucosal Inflammation: Bioregulation and Its Disorders in the Gastrointestinal Tract. Blackwell Science, Tokyo.
- 3) Nagura, H., Kubota, M. and Kimura, N. (1996) Essentials of Mucosal Immunology. Academic Press, San Diego.
- 4) Nagura, H., Ohtani, H., Sasao, H. et al. (2001) Immuno-inflammatory mechanism for tissue injury in inflammatory bowel disease and Helicobacter Pylori-infected chronic active gastritis. *Digestion*, **63** (Suppl), 12-21.
- 5) 名倉 宏 (2001) 消化管粘膜における生体防御機構と粘膜障害. 日病会誌, **90**, 55-75.